In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful









PHARMACODYNAMIE

LE MECANISME MOLECULAIRE DE L'ACTION DES MEDICAMENT

- I. Récepteur.

Un médicament introduit dans un système biologique produit des effets (ou réponses) qui sont le résultat d'interactions physicochimiques entre le produit et les molécules fonctionnelles de l'organisme vivant.

Ces éléments avec lesquels les médicaments réagissent sont des macromolécules qui existent dans les tissus et à qui l'on a donné le nom de récepteurs.

Historique de la découverte du récepteur :

- \- 20 ème siècle: Concept de récepteur .
- \- Paul Ehrlich (1845-1915): en a eu l'idée en remarquant la haute spécificité de la réaction antigène – anticorps.
- \- Claude Bernard (1813-1878) travaillant sur le curare qui était utilisé par les indiens pour empoisonner les flèches de leurs arcs destinés à la chasse et à la guerre, localisa au niveau des fibres fines terminales du muscle squelettique le blocage de la transmission atteint par ces projectiles.
- \- Langley (1852-1926) qui a continué les travaux de C. Bernard démontra que la stimulation chimique du muscle par application de nicotine existait toujours, même après la section et la dégénérescence des fibres terminales du muscle squelettique.
- La partie où se situe cette action a reçu le nom de « substance réceptive » par langley. Appelé Récepteur de nos jours : c'est une macromolécule avec laquelle le médicament réagit pour produire son effet pharmacologique.

Interaction entre un médicament (M) et un récepteur (R)

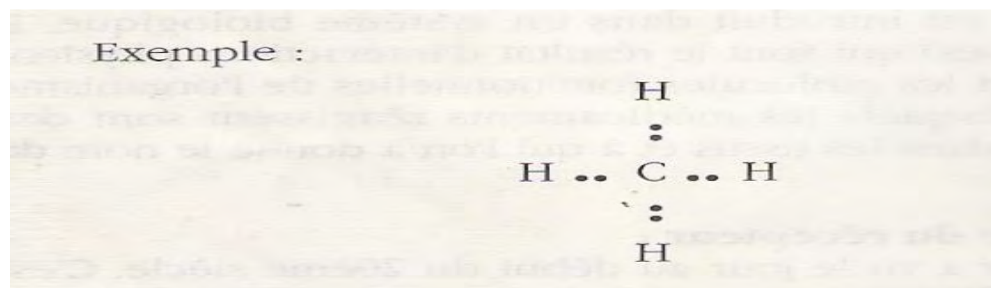
- (1) (2)
- M + R → ← [MR] → Effet pharmacologique
- Réaction (1) : Capacité du médicament M à se lier au récepteur R par des liaisons chimiques « *l'affinité* ».
- Réaction (2): Effet pharmacologique qui se définit par « *l'efficacité* ».

les liaisons chimiques dans l'interaction médicamenteuse MR

• 3.1. Liaison de covalence

- La covalence est la mise en commun d'un doublet d'électrons, chaque atome donnant un électron
- Liaison stable, voire irréversible, à moins d'une intervention d'un catalyseur (ex. une enzyme)





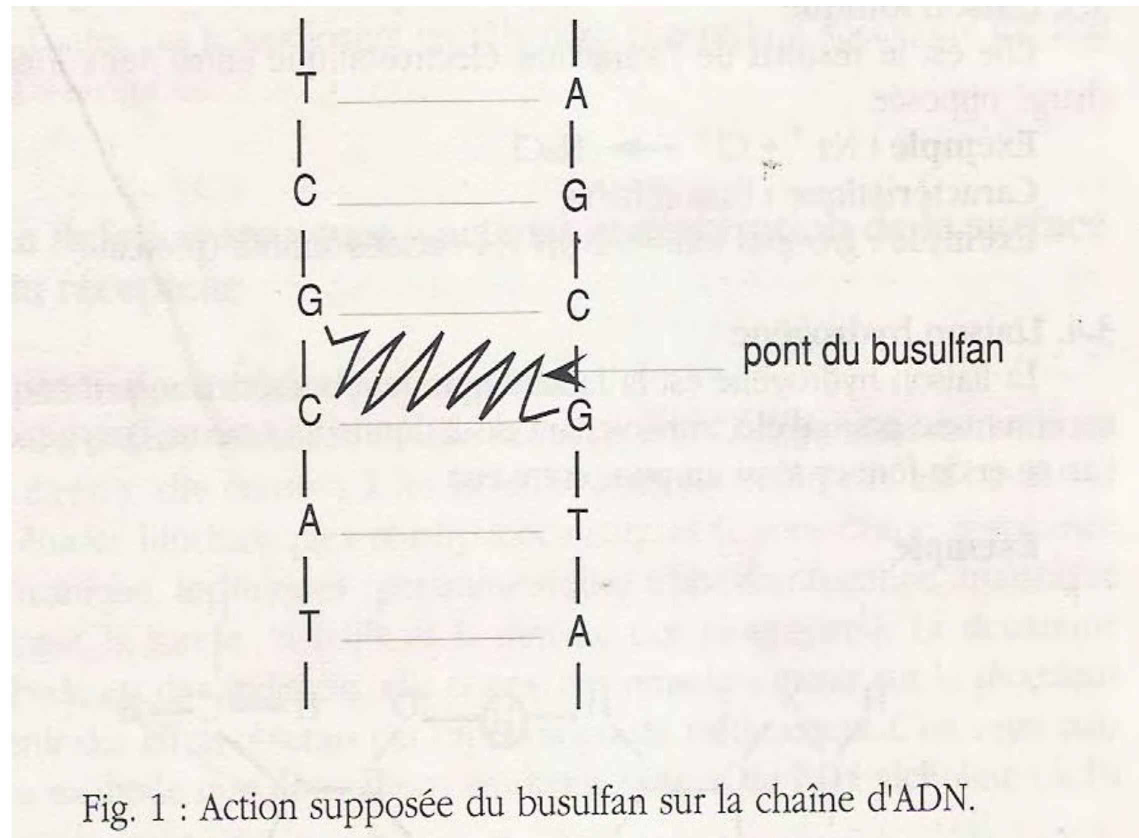
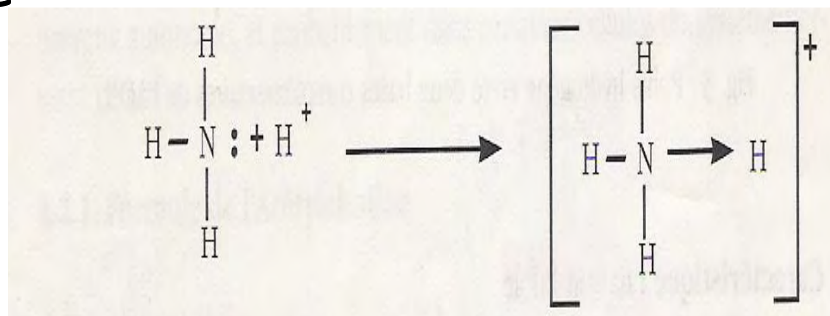


Fig. 1 : Action supposée du busulfan sur la chaîne d'ADN.

3.2 Liaison de coordination

La coordination est une liaison ou les deux électrons du doublet proviennent d'un atome donneur (N, S, O) et vont compléter la structure externe d'un atome receveur (H+, Ca++, Hg++ etc…)

- Liaison faible



Exp:chélation, EDTA

- Ces complexes aboutissent à la création de structures cycliques.

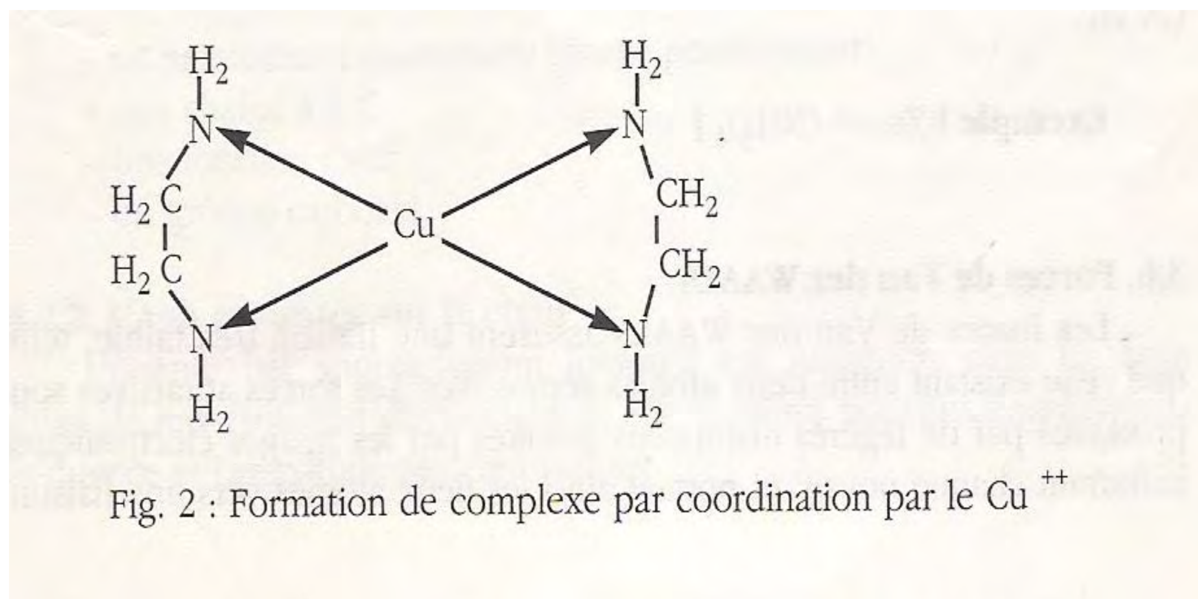
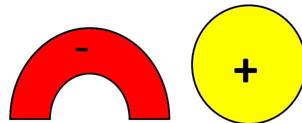


Fig. 2 : Formation de complexe par coordination par le Cu $^{++}$

- 3.3. Liaison ionique
- Elle est le résultat de l'attraction électrostatique entre deux ions de charge opposée.
- Exemple : Na^{+} + Cl- →NacL
- Caractéristique : liaison faible



- 3.4. Liaison hydrogène
- La liaison hydrogène est la faculté que peut posséder un proton pour accepter une paire d'électrons venant de 2 donneurs comme l'oxygène ou l'azote et de former ainsi un pont entre eux.
- caractéristique
- liaison faible

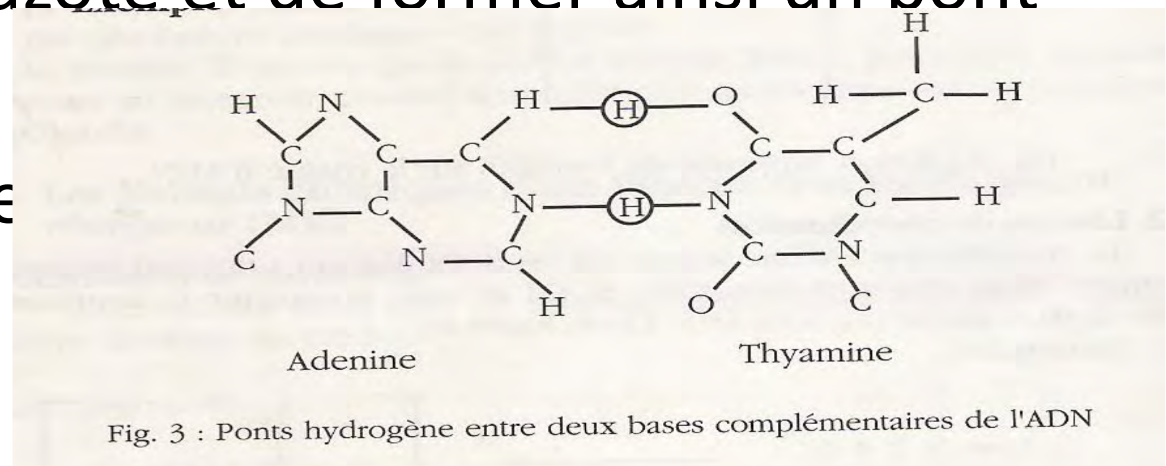
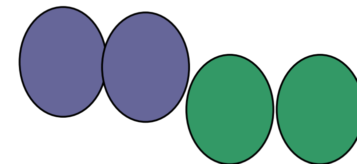


Fig. 3 : Ponts hydrogène entre deux bases complémentaires de l'ADN

- 3.6. Forces de Van der WAALS
- Les forces de Van der WAALS assurent une liaison très faible, telle que celle existant entre deux atomes semblables. Les forces attractives sont produites par de légères distorsions induites par les nuages électroniques entourant chaque noyau, et portant les deux atomes vers une liaison.
- Remarques :- liaison très faible
- - existe entre deux atomes semblables
  - les forces attractives sont produites par de légères distorsions induites par les nuages électroniques entourant chaque noyau .
- Toutes ces forces jouent un rôle dans l'interaction spécifique médicament – récepteur.



4. La relation structure – activité et description de la surface du récepteur

- 4.1. **Méthodes d'étude des récepteurs**

Deux méthodes:

1. **La méthode dite directe**: isoler les R et les identifier, basée sur des **études biochimiques et physicochimiques (fluorescence, résonance électronique, techniques spectrométriques ultracentrifugation analytique donnent la forme, la taille et la densité des récepteurs).**
2. **La méthode dite indirecte**: renseignements sur le R à partir des **effets obtenus** par l'application du médicament. C'est cette dernière méthode que nous allons étudier à propos de l'acétylcholine (Ach)

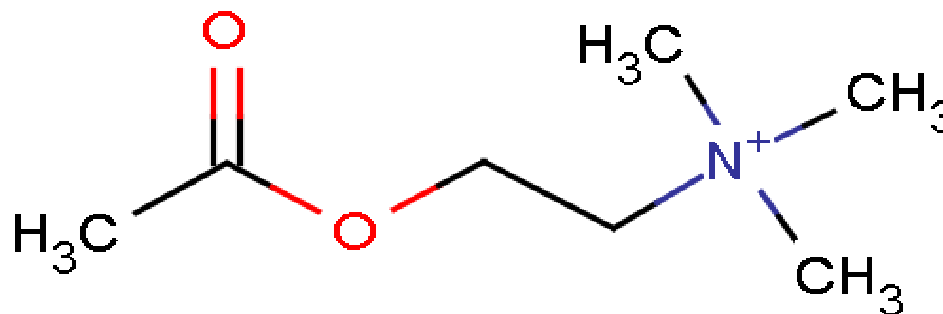
4.2 Exemple d'étude du R de l'ACH

- L'Ach : Neurotransmetteur libéré par les fibres nerveuses cholinergiques dans plusieurs partis du corps. **L'Ach agit sur les récepteurs de la plaque neuro-musclaire.**

Retrouvée ds : muscles lisses, cellules glandulaires sécrétrices, cellules des ganglions du système nerveux autonome, et probablement dans certaines cellules du système nerveux central.

4.2.1. Formule de l'Acétylcholine:

- Un ammonium quaternaire chargé positivement: N+
- Une chaîne à 2 C: CH2-CH2
- Une fonction ester: C=O
- Un groupe carboxyl: C-CH3



- 4.2.2. L'Ach est testée sur le cœur
- L'organe bat spontanément lorsqu'il est suspendu dans un bain d'eau de mer (solution physiologique, fig 4). Nous pouvons enregistrer la fréquence et l'amplitude des contractions.
- L'Ach est ajoutée progressivement au bain, on commence par de faibles concentrations d'Ach puis on augmente de manière continue les concentrations jusqu'à l'obtention d'une réponse. L'action caractéristique de l'Ach sur le cœur de moule se traduit par une diminution de l'amplitude des contractions enregistrées.
-

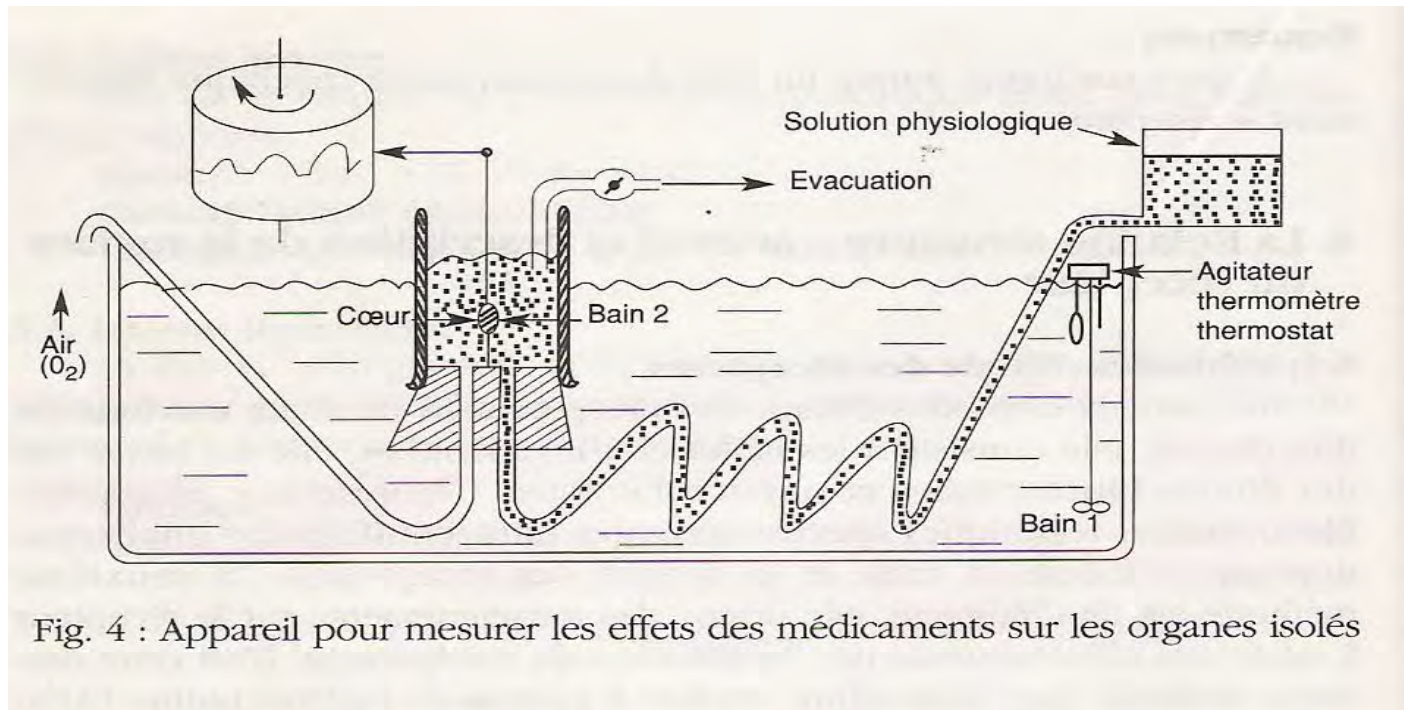


Fig. 4 : Appareil pour mesurer les effets des médicaments sur les organes isolés

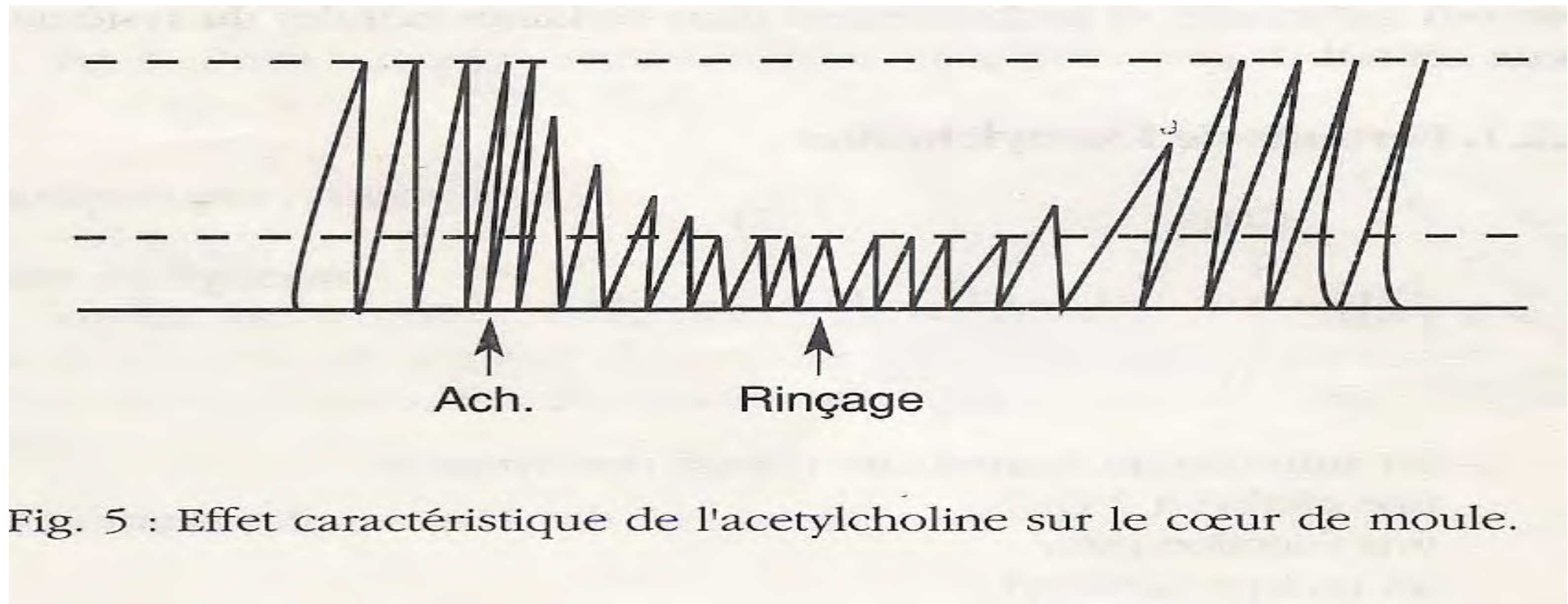


Fig. 5 : Effet caractéristique de l'acetylcholine sur le cœur de moule.

changement	composé	puissance relative
molécule d'Ach	$CH_3 - N^+(CH_3)_2 - CH_2 - CH_2 - O - C(=O) - CH_3$	100
1. de 0 par methylène	—— - - —— $CH_2 - CH_2 - CH_2 - C(=O) - CH_3$	83
2. de Co par methylène	—— - - —— $CH_2 - CH_2 - O - CH_2 - CH_3$	15

1 et 2 : représentent les modifications chimiques de la molécule Ach et les diminutions de la puissance relative.

- **Conclusions :**
-
- **Action maximale de l'Ach** : présence obligatoire d'une structure ester,

- **le groupe carboxyl** : rôle significatif dans cet effet.

- Conclusions sur la configuration de surface du récepteur de cœur de moule :
- Le groupe cationique à une partie de la molécule d'Ach, indique la présence d'un **groupe anionique** complémentaire à la surface du récepteur.

- - les changements opérés dans le groupe méthyl de l'ammonium quaternaire donc la **partie cationique** indique que **le site anionique dans le récepteur est dans une cavité** qui s'accommode avec 2 groupes méthyl. Les 2 groupes méthyl aident à stabiliser le complexe Ach-Récepteur grâce à des forces de Van der WAALS.

- - **Une surface plane** qui augmente **l'effet attractif des forces de Van der WAALS** et stabilise la liaison Ach-Récepteur.
- L'oxygène du groupe carboxyl, grâce à une liaison du type hydrogène, accroît la stabilité du complexe Ach-Récepteur

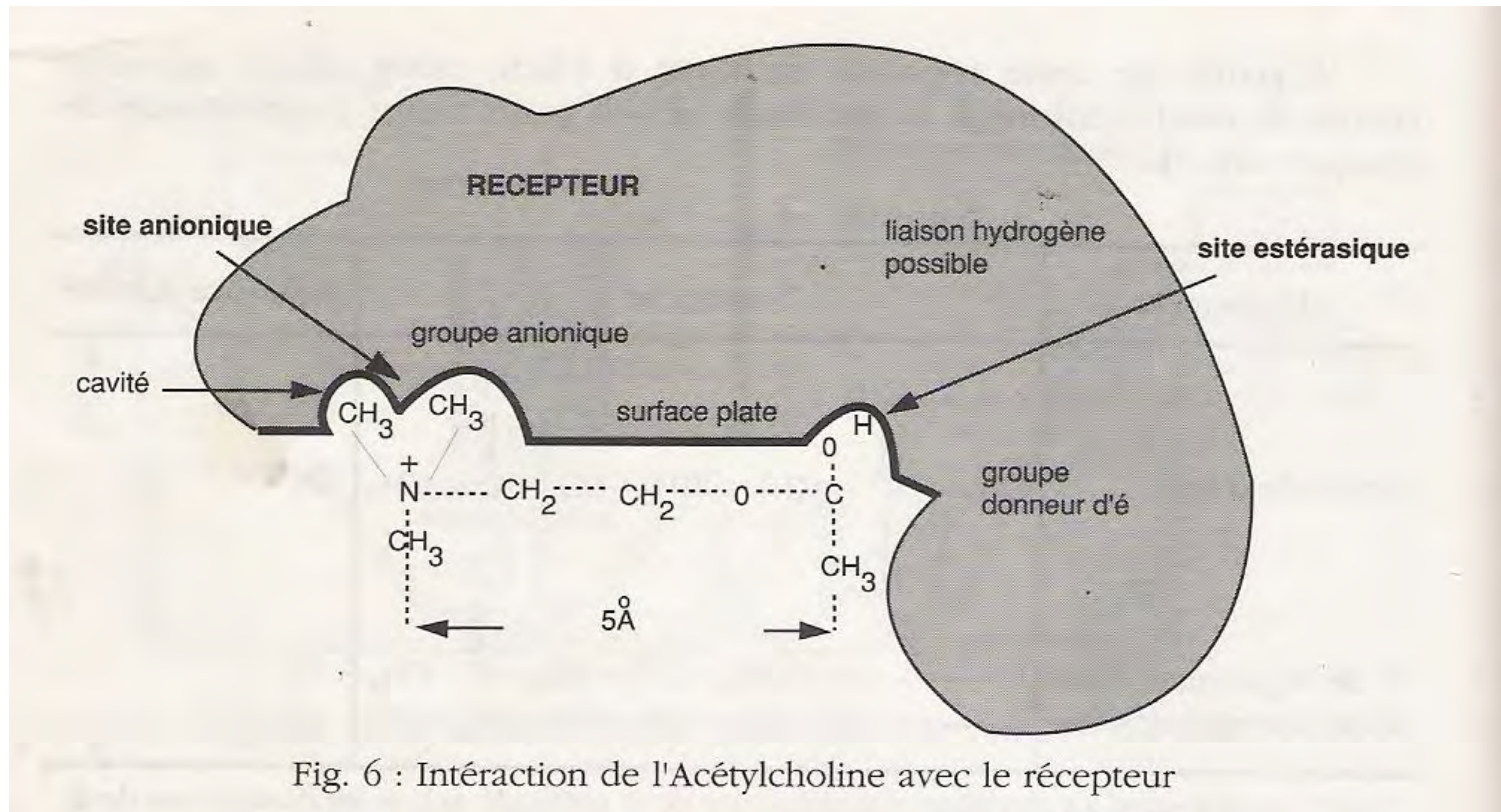


Fig. 6 : Intéraction de l'Acétylcholine avec le récepteur

- 5**. Les conséquences des interactions entre les médicaments et les récepteurs la relation dose-réponse (log dose-réponse ou L.D.R.)**

- La relation qui existe entre la dose ou concentration d'un médicament et la réponse biologique obtenue après l'action de celui-ci, est une courbe sigmoïde qui approche la réponse 0 % à faibles doses, puis la réponse maximale 100 % à hautes doses.

- Exemple 1 : Différentes concentrations d'histamine ont été ajoutées à un bain physiologique ou se trouve un iléon de cobaye. L'iléon de cobaye a été suspendu dans le bain, et l'on a mesuré l'amplitude des contractions en millimètres.

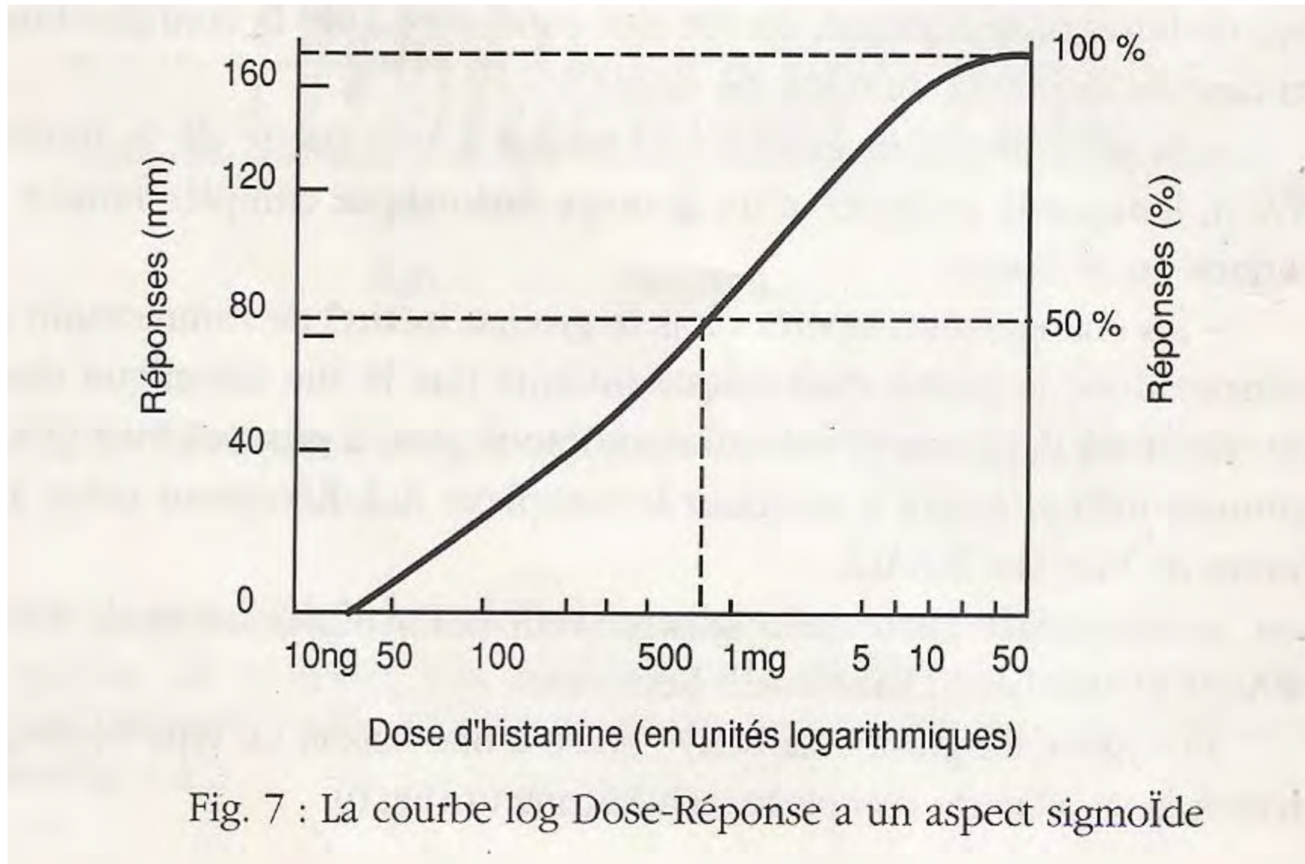


Fig. 7 : La courbe log Dose-Réponse a un aspect sigmoÏde

- Exemple 2 : Les résultats d’une expérience faite avec de l’Acétylcholine et l’Arécoline (Ar) sur l’iléon de cobaye ont montré ce qui suit :

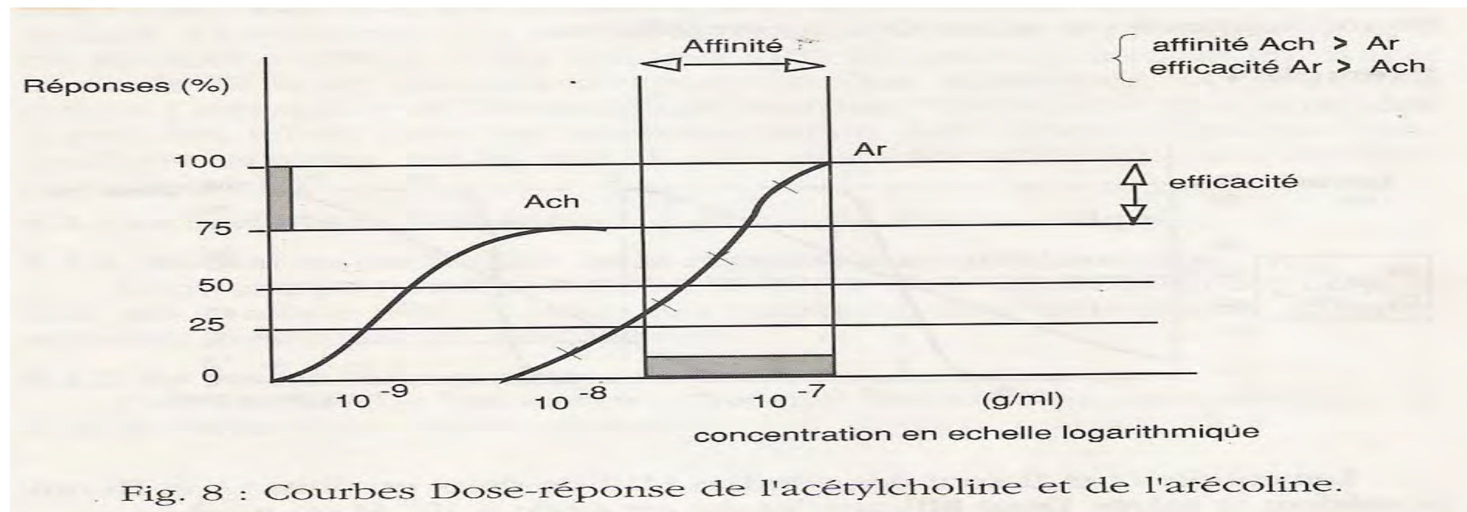
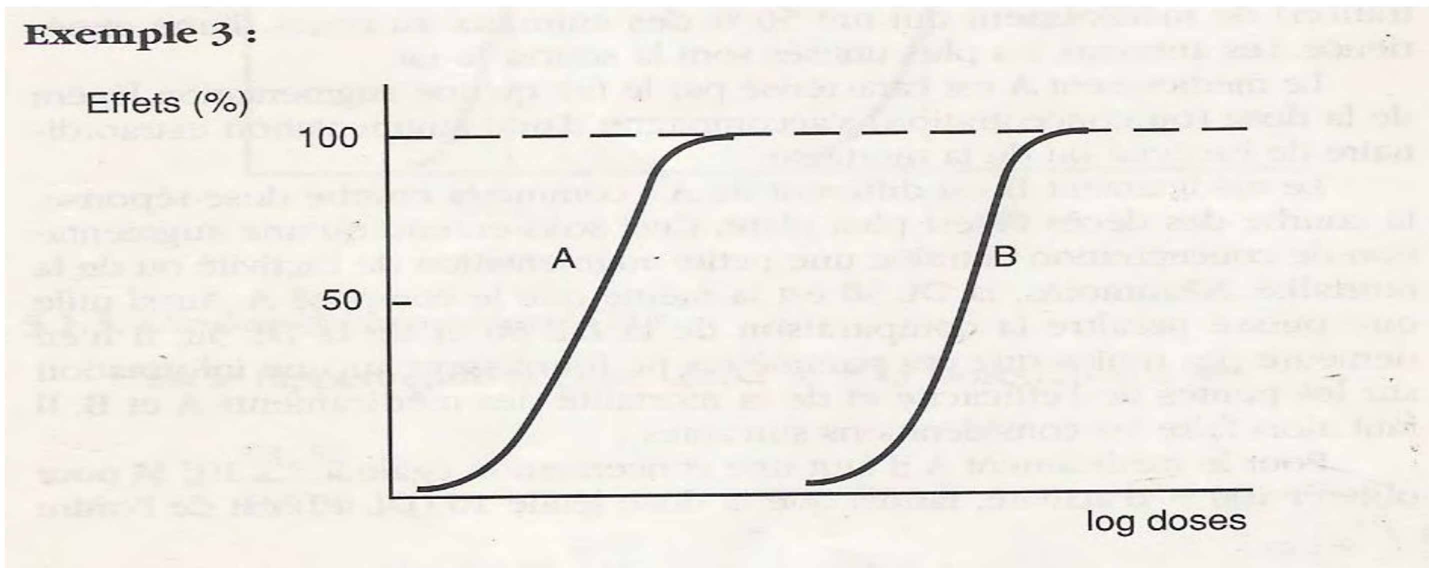


Fig. 8 : Courbes Dose-réponse de l'acétylcholine et de l'arécoline.

- Remarque : L’affinité représente la tendance du médicament à former un complexe stable avec le récepteur. L’efficacité reflète l’activité biologique de ce complexe médicament-récepteur.

- Deux médicaments ayant le même mode d'action sur le récepteur ont leur courbes log dose-réponse (LDR) parallèles.
- Si ces courbes (LDR) ne sont pas parallèles, on peut être certain que les médicaments ont un mode d'action différent.



– **Les variations biologiques et la marge thérapeutique**

•

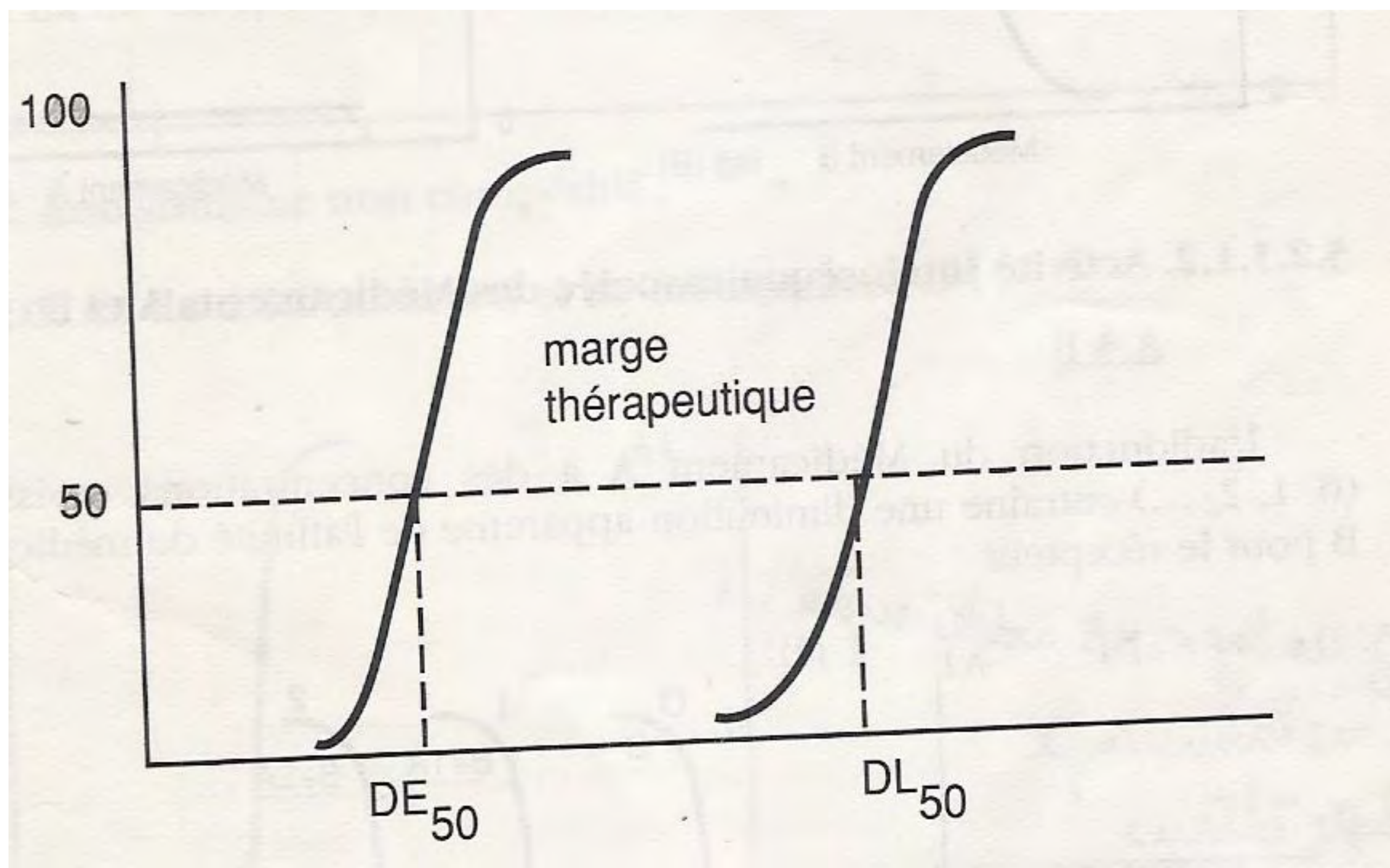
- **Notion de variabilité de la réponse aux médicaments**

- Dans une population donnée, la même dose de médicament ne produit pas le même effet. Il existe des variations inter individuelles dans les réponses induites par les médicaments.

- La marge thérapeutique :

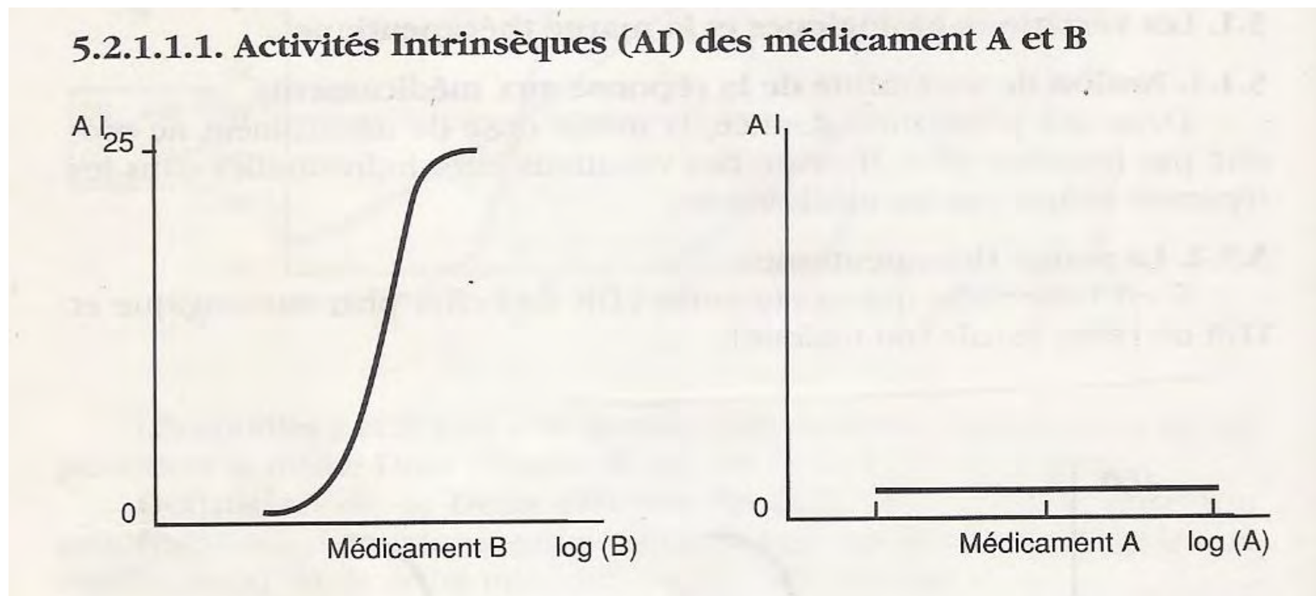
- C'est l'intervalle qui existe entre LDR de l'effet pharmacologique et LDR de l'effet létale (ou toxique).
-
- L'index thérapeutique (IT)
- C'est le rapport entre la dose létale 50 et la dose efficace 50
-

$$IT = \frac{DL\ 50}{DE\ 50}$$


100
50
marge
thérapeutique
DE50
DL50

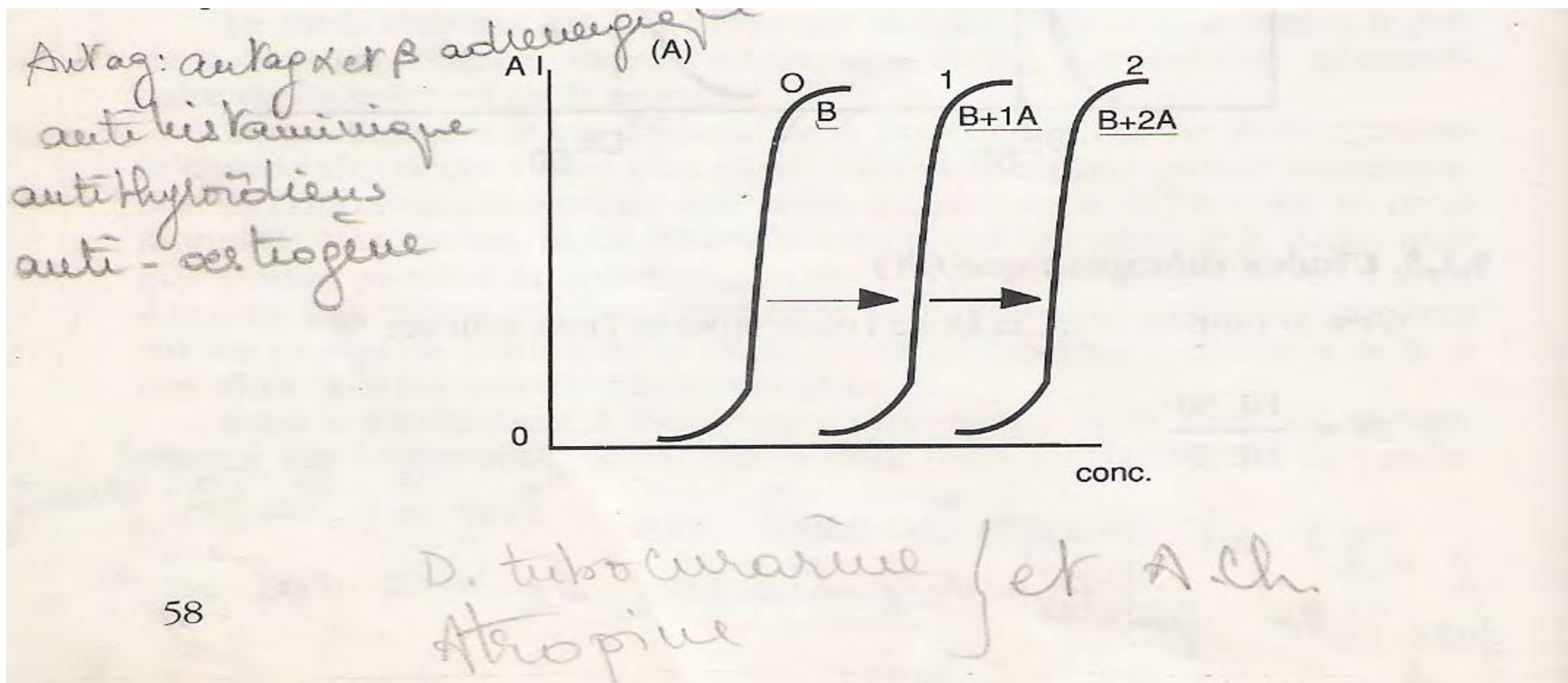
Antagonisme et synergie

- Antagonisme compétitif
  - » Activités intrinsèques (AI) des médicaments A et B
-



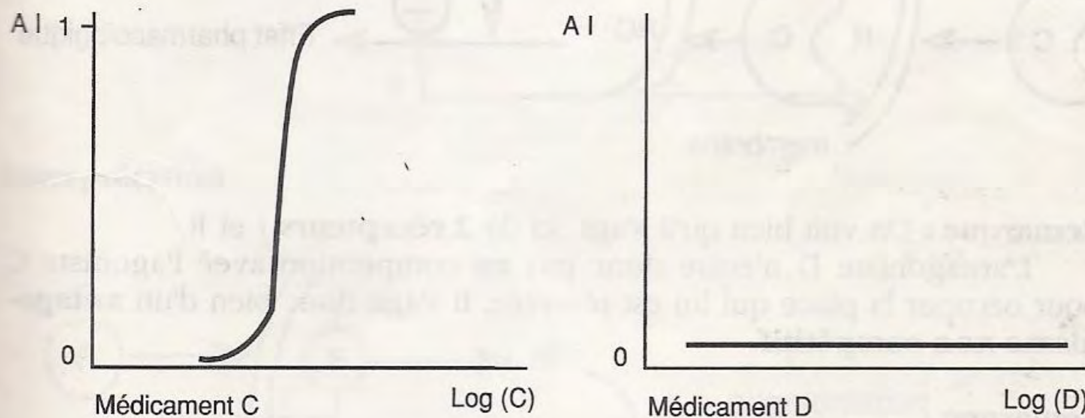
Activité intrinsèque associée des médicaments A et B

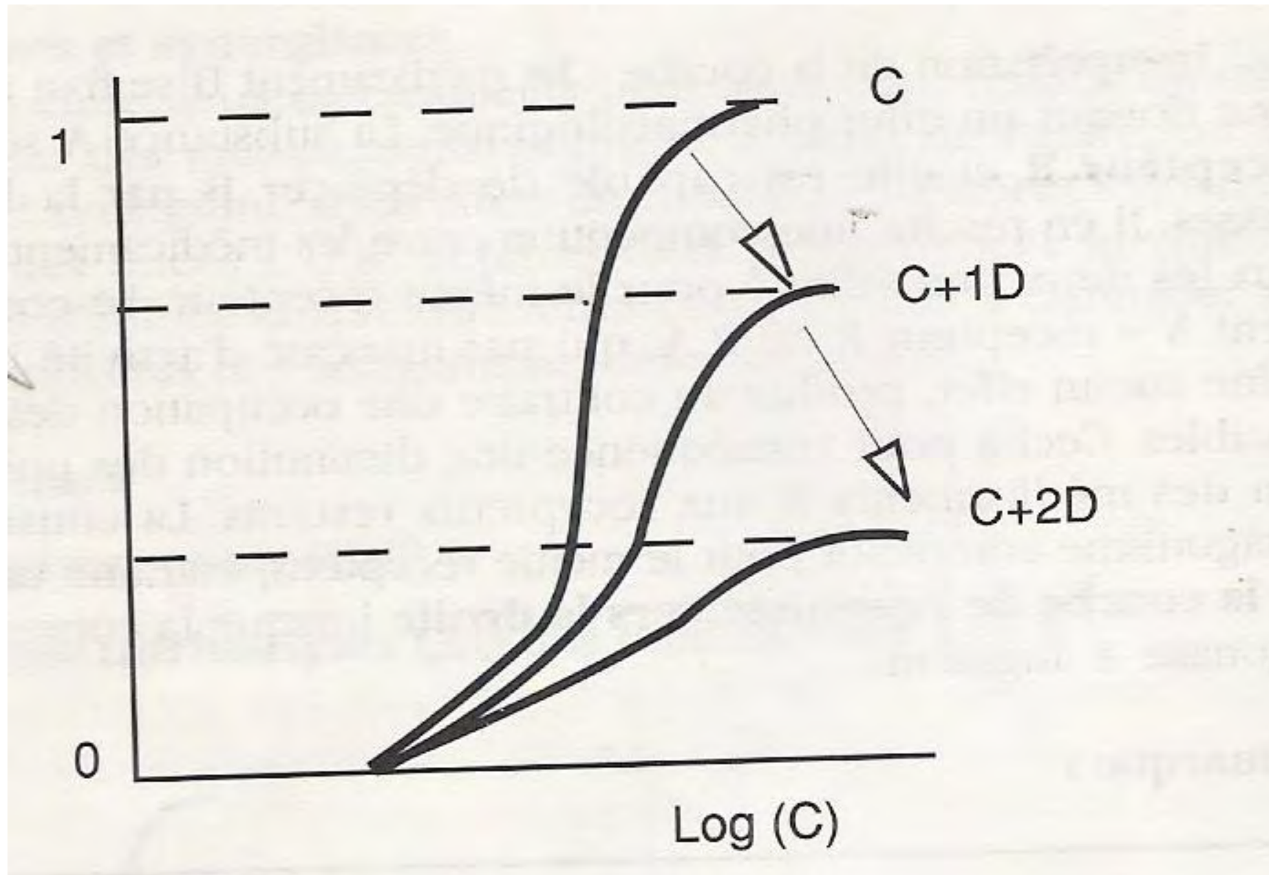
- A + B
- L'adjonction du médicament A à des concentrations croissantes (0, 1, 2, …) entraîne une diminution apparente de l'affinité du médicament B pour le récepteur.



- Remarque :
- La courbe L.D.R du médicament agoniste B est déplacée parallèlement vers la droite en présence de concentrations croissantes du médicament antagoniste A dont l'activité intrinsèque = O.
- De même on remarque que **l'effet maximum ne change pas.**

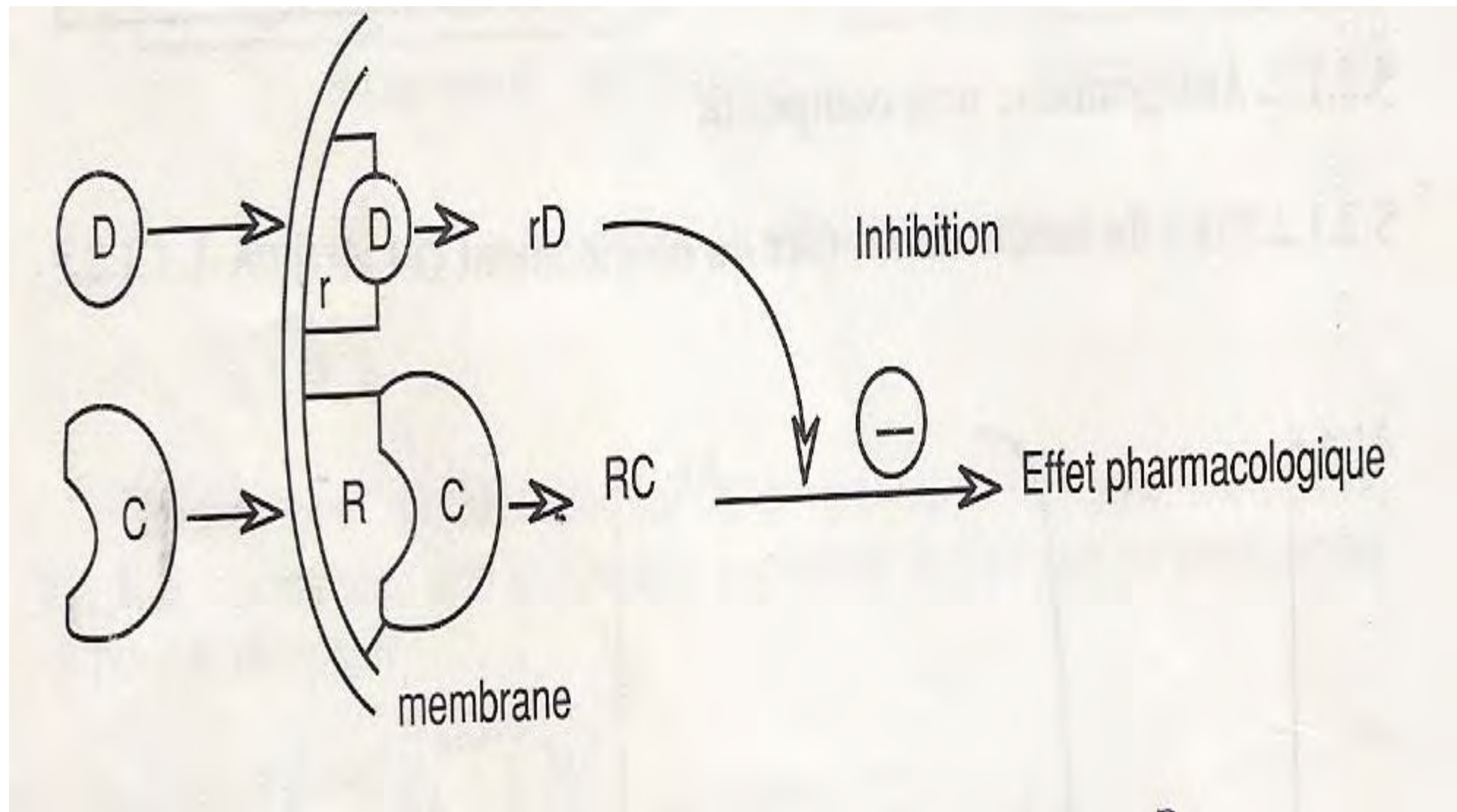
Antagonisme non compétitif




C
C+1D
C+2D
1
0
Log (C)

Activité intrinsèque associée des médicaments C et D : C + d

- 1/ Les courbes ne sont plus parallèles mais **divergentes**
- 2/ l'adjonction du médicament D entraîne une **diminution** de l'activité intrinsèque de C

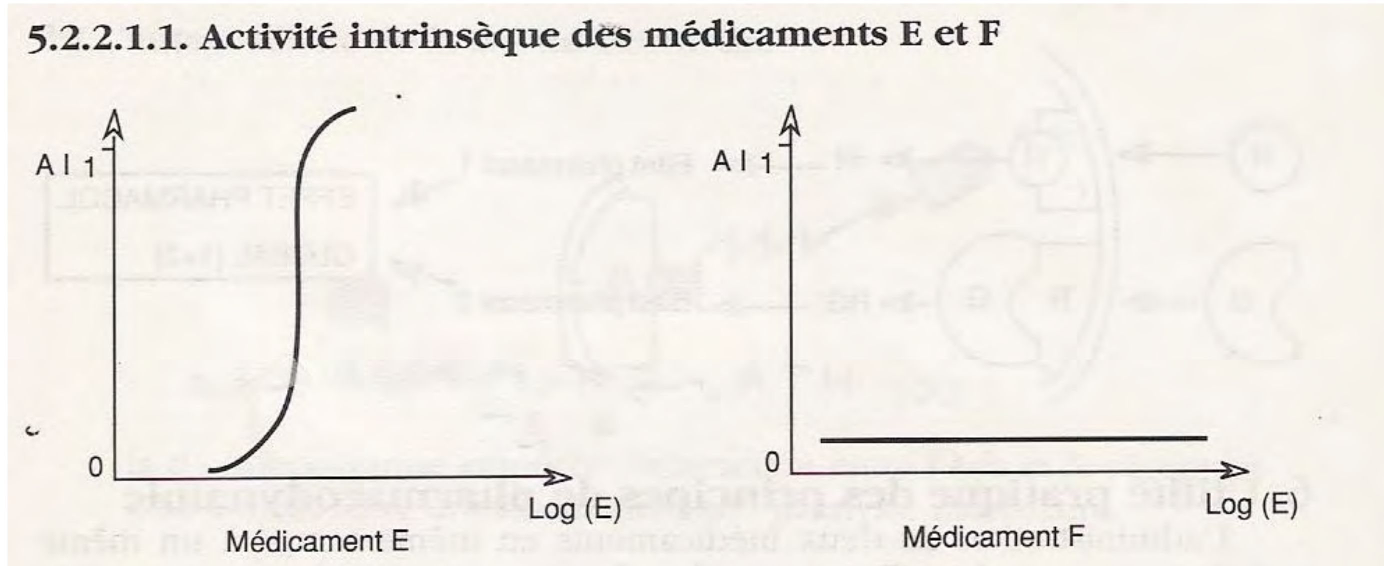

D
D
r
rD
Inhibition
C
R
C
RC
Effet pharmacologique
membrane

- Remarque :
-
- 1/ La courbe LDR de l'agoniste C **n'est pas parallèle mais diverge** lorsque la concentration de l'antagoniste D augmente.
- 2/ **La pente** de la courbe LDR de l'agoniste **diminue** entraînant une diminution de l'effet maximal en présence de l'antagoniste.

Synergismes

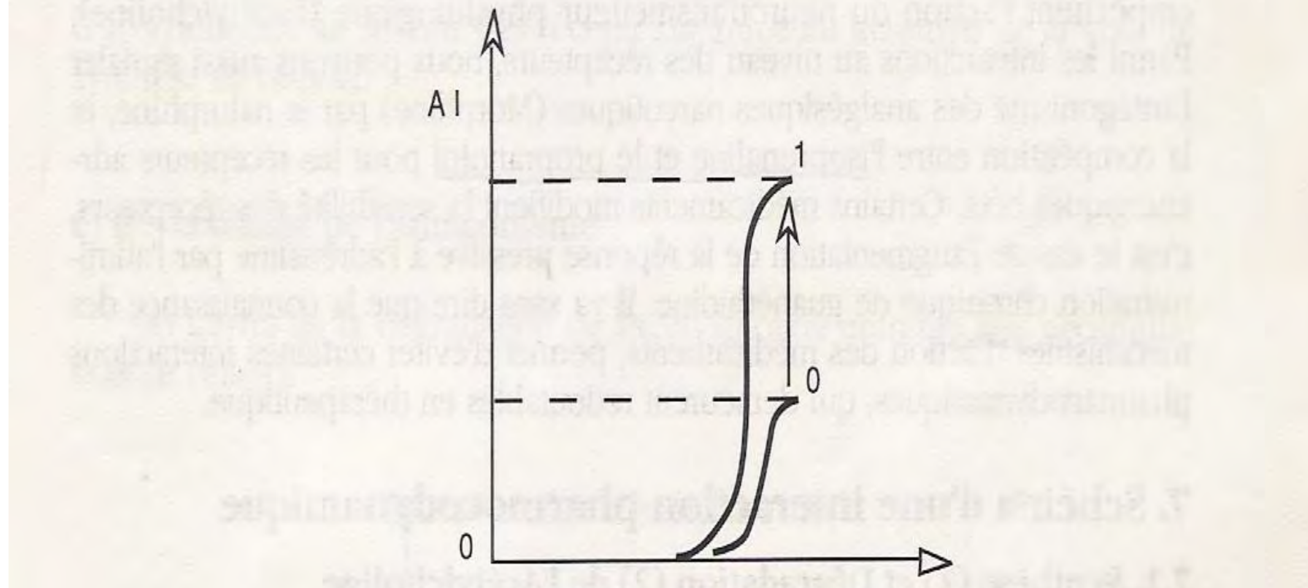
- Potentialisation

  Activité intrinsèque des médicaments E et F



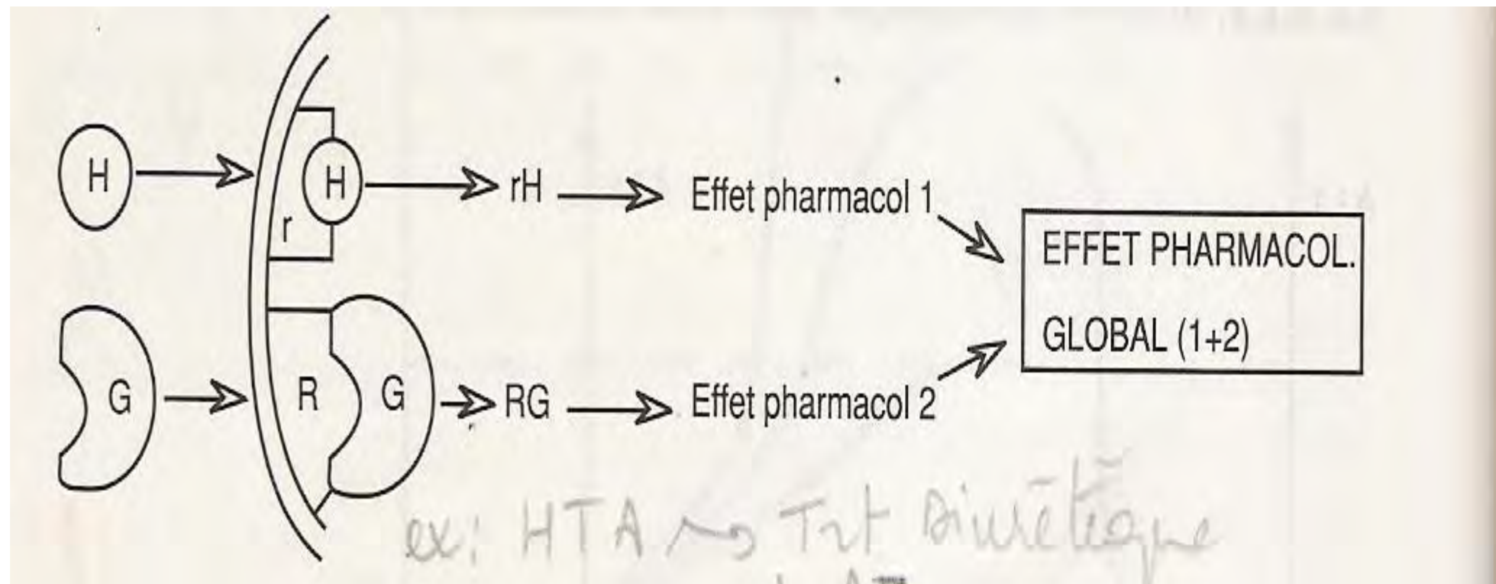
5.2.2.1.2. Activité intrinsèque associée des médicaments E et F : E + F

L'activité intrinsèque de E augmente.



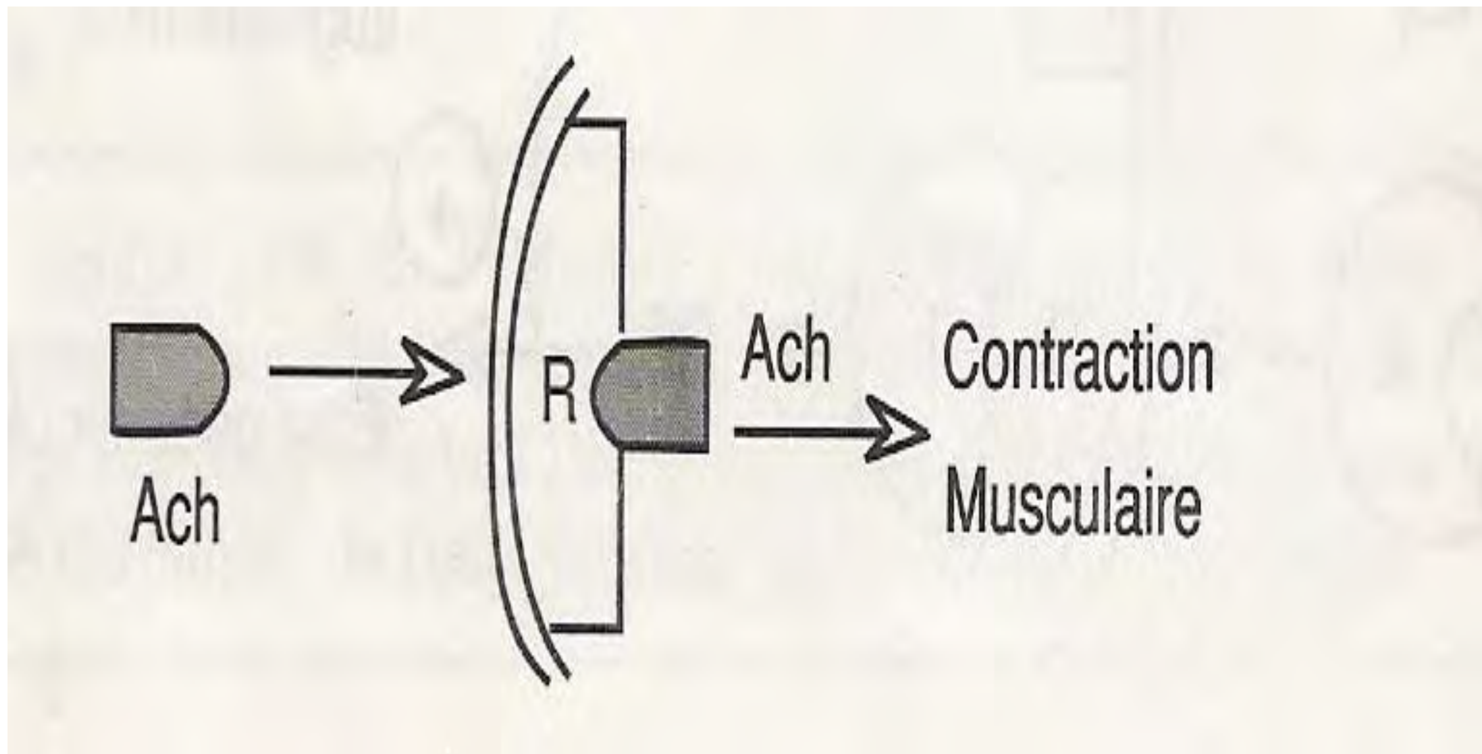
Effet additif

- C’est le cas ou l’occupation de 2 récepteurs différents par 2 substances différentes produit le même effet.

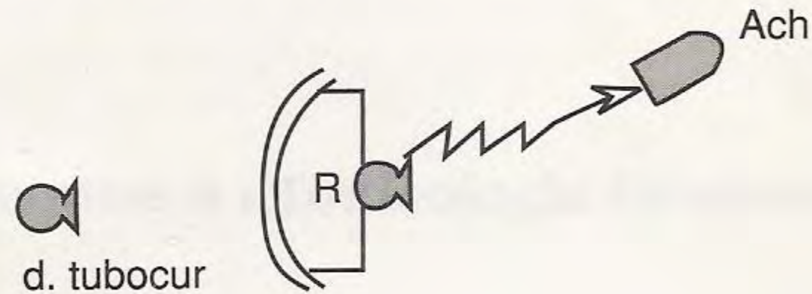


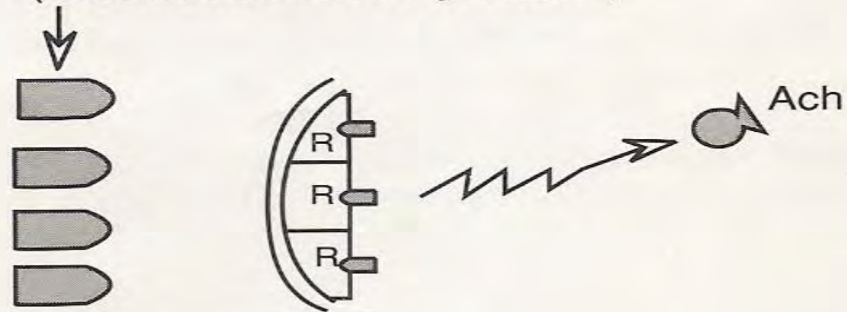
Utilité pratique des principes de pharmacodynamie

- **L'atropine et la d-tubocurarine**: action par liaison réversible avec les récepteurs cholinergiques, et empêchent l'action du neurotransmetteur physiologique (l'acétylcholine).
- **Antagonisme des analgésiques narcotiques** (morphine) par la nalorphine, et la compétition entre l'isoprénaline et le propranolol pour les récepteurs adrénergiques bêta.
- Certains médicaments modifient la sensibilité des récepteurs: augmentation de la réponse préssive à l'adrénaline par l'administration chronique de guanéthidine.


Ach
R
Ach
Contraction
Musculaire

b) L'antagonisme de la d – tubocurarine





b) L'excès d'Ach lève la paralysie par occupation des récepteurs.

- **Merci de votre attention.**